

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

© М.А. Дербак, Я.В. Лазур, 2017

УДК 616.36-002.2-022.7:578.833.2+616.379-008.64]074-085

М.А. ДЕРБАК¹, Я.В. ЛАЗУР²

Ужгородський національний університет, медичний факультет, ¹кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ²кафедра госпітальної терапії, Ужгород

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

У роботі представлені результати обстеження та лікування 58 хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із цукровим діабетом 2 типу. Хворі розподілені на дві групи: 1 група (n=32) – пацієнти одержували протівірусну терапію у стандартних дозах. Використовували таку схему протівірусної терапії: Пег-ІФН α -2a – 180 мг підшкірно один раз на тиждень впродовж 48 тижнів, рибавірин із розрахунку 15 мг/кг/добу розділену на два прийоми під час сніданку і вечері (впродовж 48 тижнів). Після закінчення лікування спостереження за пацієнтами проводили ще впродовж 24 тижнів. 2 група (n=26) – протівірусна терапія + терапія «супроводу», яка полягала у введенні перед початком ПВТ адеметіоніну по 800 мг в/в 1 раз в день протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом цієї ж дози препарату впродовж 20 днів та урсодезоксихолієвої кислоти по 15 мг/кг ваги на ніч протягом всього терміну лікування. Прийом адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях протівірусної терапії.

У результаті проведених досліджень встановлено, що включення адеметіоніну та урсодезоксихолієвої кислоти до стандартної протівірусної терапії хронічного гепатиту С у хворих з цукровим діабетом зменшує частоту та тяжкість анемії та лейкопенії, що дозволяє завершити повний курс лікування.

Ключові слова: вірусний гепатит С, цукровий діабет 2 типу, протівірусна терапія, адеметіонін, урсодезоксихолева кислота

Вступ. На сьогодні проблема раціонального етіотропного лікування хронічного гепатиту С (ХГС) є найбільш актуальним питанням охорони здоров'я України та у світі в цілому [5, 6, 7]. Особливої уваги заслуговують хворі на ХГС, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2). ЦД-2 є значною проблемою відносно можливості проведення протівірусної терапії (ПВТ) [3, 8]. У частини пацієнтів через наявність діабетичних ускладнень та частих супутніх патологій виникає низка небажаних явищ, які погіршують якість життя, прихильність до лікування та ведуть у кінцевому результаті до зменшення дози протівірусних препаратів або їх відміни, що супроводжується достовірним зниженням частоти стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) [1, 2, 3].

У 2014 році у Європі були ліцензовані 3 нові препарати з прямою протівірусною дією: софосбувір (інгібітор полімерази NS5B), сімепревір (блокатор протеази NS3-4A) та даклатасвір (NS5A) [4]. Та висока вартість цих препаратів є основною перешкодою для їх застосування в Україні. Тому вивчення можливості проведення ПВТ, зменшення її небажаних явищ та підвищення ефективності на сьогодні залишається актуальним.

Мета дослідження. Оцінити вплив протівірусної терапії на показники периферійної крові у хворих на ХГС, поєднаний із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження включено 58 хворих на ХГС у комбінації із ЦД 2 типу, котрі лікувалися у гастроентерологічному відділенні Закарпатської ОКЛ ім. Андрія Новака м. Ужгород. Для підтвердження вірусної етіології ХГС усім хворим проводили визначення маркерів вірусних гепатитів В і С у сироватці крові методом імуноферментного аналізу та кількості вірусу гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції. Усі хворі мали 1 генотип HCV і вірусне навантаження 4×10^5 – 6×10^5 МО/мл.

Діагноз ХГС встановлювався на основі проведених обстежень згідно з протоколами надання медичної допомоги гастроентерологічним хворим. Оцінка ураження печінки оцінювалась за такими показниками: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартаттрансамінази (АсАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), вміст у крові білірубіну, протромбіновий час, альбумін, гамаглобуліни, клінічний аналіз крові. Також проводили визначення вмісту в крові загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпо-

протеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), глюкози у сироватці крові натщесерце (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}, %).

Всім хворим проведена фіброгастроуденоскопія та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Для встановлення ступеня фіброзу та активності запального процесу використовували неінвазивні серологічні тести Фібротест – Актітест або метод непрямої еластометрії печінки за допомогою діагностичного приладу виробництва Франції – Фіброскан 502 F01261 датчик M 7 70129 (Закарпатська обласна клінічна інфекційна лікарня). Ступінь фіброзу за шкалою METAVIR у всіх хворих був F₂-F₃, та рівень АлАТ перевищував норму у 3–5 разів.

Лікування хронічного гепатиту С проводилось згідно з клінічними практичними рекомендаціями EASL (Європейської асоціації з вивчення печінки), 2011 року. Використовували таку схему противірусної терапії (ПВТ): Пег-ІФН α-2а (пегасис) – 180 мг підшкірно один раз на тиждень упродовж 48 тижнів, рибавірин (копегус) із розрахунку 15 мг/кг/добу розділену на два прийоми під час сніданку і вечері (впродовж 48 тижнів). Після закінчення лікування спостереження за пацієнтами проводили ще впродовж 24 тижнів. Отже, загальний період спостереження склав 72 тижні.

Так, названа нами терапія «супроводу» полягала у введенні за один місяць перед початком ПВТ адеметіоніну (гептрал) по 800 мг в/в 1 раз в день упродовж 10 днів з подальшим пероральним прийомом цієї ж дози препарату впродовж 20 днів та урсодезоксихолієвої кислоти по 15 мг/кг ваги на ніч упродовж всього терміну лікування. Прийом адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ.

Залежно від отриманої терапії хворі були розподілені на дві групи: 1 група (n = 32) – пацієнти одержували тільки ПВТ у стандартних дозах і 2 група (n=26) – ПВТ + терапія «супроводу». Основні клінічні синдроми, біохімічні параметри та вірусне навантаження оцінювали перед початком лікування та через 4, 12, 24 і 48 тижнів від початку терапії.

Оцінка значимості достовірності різниці відносних величин у незалежних вибірках проводилась шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках та за двостороннім точним критерієм Фішера з використанням програми Statistica 8.0 for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення. Переносимість і безпечність ПВТ оцінювали на підставі скарг, клінічних симптомів, показників периферійної крові. Загальний аналіз крові контролювали на етапі скринінгу, на 4, 12, 24, 36, 48-му тижнях ПВТ та через 24 тижні після закінчення ПВТ.

Початкова кількість лейкоцитів у хворих 1 групи була $6,71 \pm 0,21 \cdot 10^9$ /л ($4,2$ – $9,8 \cdot 10^9$ /л), нейтрофілів

– $3,28 \pm 0,29 \cdot 10^9$ /л ($1,8$ – $7,3 \cdot 10^9$ /л), еритроцитів – $4,51 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$ /л ($3,61$ – $5,96 \cdot 10^{12}$ /л), гемоглобіну – $146,11 \pm 3,16$ г/л ($121,0$ – $188,0$ г/л), тромбоцитів – $238,41 \pm 10,61 \cdot 10^9$ /л ($118,11$ – $348,31 \cdot 10^9$ /л) та у хворих 2 групи: лейкоцитів – $6,52 \pm 0,19 \cdot 10^9$ /л ($4,3$ – $9,7 \cdot 10^9$ /л), нейтрофілів – $3,31 \pm 0,22 \cdot 10^9$ /л ($1,9$ – $6,9 \cdot 10^9$ /л), еритроцитів – $4,63 \pm 0,09 \cdot 10^{12}$ /л ($3,65$ – $5,85 \cdot 10^{12}$ /л), гемоглобіну – $142,15 \pm 2,17$ г/л ($122,0$ – $185,0$ г/л), тромбоцитів – $243,32 \pm 9,52 \cdot 10^9$ /л ($124,15$ – $365,42 \cdot 10^9$ /л).

Аналізуючи показники білої крові встановлено, що суттєве зниження лейкоцитів та нейтрофілів крові на тлі противірусної терапії у хворих на ХГС з ЦД-2 спостерігалось на 4-му тижні лікування та протягом всього періоду лікування було практично на одному рівні ($3,0 \pm 0,13$ – $4,31 \pm 0,13$ – лейкоцити та $1,4 \pm 0,11$ – $2,2 \pm 0,17$ нейтрофіли) у хворих обох груп. Варто підкреслити, що лейко- та нейтропенія у досліджуваних хворих 2 групи корекції стандартних доз введення препаратів ПВТ не потребувала протягом всього періоду лікування. Необхідно відзначити, що у двох пацієнтів 1 групи, у яких виникла нейтропенія, зареєстровані бактеріальні ускладнення (1-прогресування «діабетичної стопи», 1-загострення хронічного пієлонефриту), що потребувало корекції ПВТ.

Небажаним явищем при проведенні ПВТ була рибавірин-індукована анемія. Починаючи з 4-го тижня лікування у хворих 1 групи число еритроцитів знижувалось до $4,03 \pm 0,08 \cdot 10^{12}$ /л (min – $2,75 \cdot 10^{12}$ /л ($p < 0,05$ з start)) і рівень гемоглобіну до $121,21 \pm 2,53$ г/л (min – $95,2$ г/л, $p < 0,05$ з start), 2 групи – $4,25 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$ /л (min – $2,98 \cdot 10^{12}$ /л, $p < 0,05$ з start) і $124,33 \pm 1,73$ г/л (min – $110,2$ г/л, $p < 0,05$ з start) відповідно.

На даному етапі у хворих 1 групи у 2 осіб (6,25 %) рівень гемоглобіну знизився нижче 100 г/л, у 1 особи (3,1 %) – нижче 110, але вище 100 г/л, у 6 хворих (18,7 %) – нижче 120, але вище 110 г/л, у 11 хворих (34,4 %) – нижче 130, але вище 120 г/л, у 8 осіб (25,0 %) – вище 130 г/л на противагу хворим 2 групи, де рівень гемоглобіну нижче 110 г/л не спостерігався у жодного хворого, у 5 хворих (19,2 %) – нижче 120, але вище 110 г/л, у 12 хворих (46,2 %) – нижче 130, але вище 120 г/л, у 9 осіб (34,6 %) – вище 130 г/л.

На 12-му тижні анемія прогресувала: у хворих 1 групи кількість еритроцитів знизилася ($3,54 \pm 0,07 \cdot 10^{12}$ /л, min – $2,83 \cdot 10^{12}$ /л) ($p < 0,05$ з start і 4 тиж.) і рівень гемоглобіну ($115,81 \pm 2,41$ г/л, min – $92,0$ г/л) ($p < 0,05$ з start і $p < 0,05$ з 4 тиж.) порівняно з хворими 2 групи, де ці показники склали $3,82 \pm 0,08 \cdot 10^{12}$ /л, min – $2,88 \cdot 10^{12}$ /л ($p < 0,05$ з start і 4 тиж.) і $118,62 \pm 2,52$ г/л, min – $100,0$ г/л) ($p < 0,05$ з start і $p < 0,05$ з 4 тиж.) відповідно.

На 24-му тижні ці показники стабілізувались: у хворих 1 групи кількість еритроцитів була $3,45 \pm 0,14 \cdot 10^{12}$ /л, min – $2,29 \cdot 10^{12}$ /л ($p > 0,05$ з 12 тиж.), рівень гемоглобіну – $114,54 \pm 3,13$ г/л, min – $92,0$ г/л ($p > 0,05$ з 12 тиж.), а у хворих 2 групи –

3,71±0,15·10¹²/л, min – 2,85·10¹²/л (p>0,05 з 12 тиж.), і 119,73±3,57 г/л, min – 102,0 г/л (p>0,05 з 12 тиж.), відповідно.

Подальшого прогресування анемії не відбулося: на 36-ий тиждень у хворих 1 групи: еритроцити – 3,77±0,21·10¹²/л, min – 3,08·10¹²/л, гемоглобін – 117,28±3,77 г/л, min – 99,0 г/л (p>0,05 з start, p<0,05 з 4, 12, 24 тиж.) і у хво-

рих 2 групи – 3,91±0,18·10¹²/л і 120,61±4,43 г/л (p>0,05 з start, p<0,05 з 4, 12, 24 тиж.) відповідно, 48-ий тиждень – еритроцити – 3,82±0,23·10¹²/л, min – 3,45·10¹²/л, гемоглобін – 120,86±5,22 г/л, min – 102,0 г/л (p>0,05 з start, p<0,05 з 4, 12, 24 тиж.) та 3,97±0,26·10¹²/л і 123,71±6,41 г/л (p>0,05 з start, p<0,05 з 4, 12, 24 тиж.) (табл.1).

Таблиця 1

Динаміка показників периферійної крові у процесі лікування у хворих на ХГС, поєднаний із ЦД-2

Тиждні	Групи	Показники				
		лейкоцити x 10 ⁹ /л	нейтрофіли x 10 ⁹ /л	еритроцити x 10 ¹² /л	гемоглобін г/л	тромбоцити x 10 ⁹ /л
0	1	6,71±0,21	3,28±0,29	4,51±0,12	146,11±3,16	238,41±10,61
	2	6,52±0,19	3,31±0,22	4,63±0,09	142,15±2,17	243,32±9,52
4	1	3,12±0,17	1,6±0,15*	4,03±0,08	121,21±2,56	205,26±11,31
	2	4,31±0,13	2,2±0,10	4,25±0,12	124,33±1,73	213,2±4,21
12	1	3,02±0,14*	1,5±0,13*	3,54±0,07*	115,81±2,41	194,61±3,81
	2	4,13±0,12	2,1±0,19	3,82±0,08	118,62±2,52	198,41±4,32
24	1	3,0±0,13	1,4±0,11*	3,65±0,14	117,54 ±3,13*	190,6±3,91
	2	3,73±0,15	2,0±0,14	3,71±0,15	119,73±3,57	204,3±5,22
36	1	3,0±0,11	1,5±0,12*	3,77±0,21	117,28±3,77	191,4±4,74
	2	3,55±0,16	2,0±0,16	3,91±0,18	120,61±4,43	200,6±3,84
48	1	3,12±0,12	1,5±0,18*	3,82±0,23	120,86±5,22	190,6±3,84
	2	3,57±0,19	2,2±0,13	3,97±0,26	123,71±6,41	213,2±4,21
72	1	3,0±0,11	2,2±0,17	4,55±0,11	130,65±3,44	210,8±3,72
	2	3,82±0,14	3,0±0,15	4,66±0,05	139,87±3,51	232,41±4,55

Примітка: достовірність різниці* – з показником до лікування (показник розрахований за критерієм Фішера, p<0,05–0,01).

До кінця періоду спостереження у хворих 2 групи кількість еритроцитів (4,66±0,05·10¹²/л) і гемоглобіну (139,87±3,51 г/л) не відрізнялися від стартової величини (p>0,05). У хворих 1 групи кількість еритроцитів теж нормалізувалася (4,55±0,11·10¹²/л, min – 3,97·10¹²/л) (p>0,05), але рівень гемоглобіну залишався дещо зниженим (130,65±3,44 г/л, min – 117,0 г/л) (p<0,05).

Після 12-го тижня терапії у 10 пацієнтів (31,2 %) 1 групи діагностована клінічно виражена рибавірин-індукована анемія, що вимагала корекції. У 7 хворих (21,9 %) (6 хворих з 1-им генотипом і 1 хворий з 3-ім генотипом) через з розвитком анемії доза рибавірину знижена. Середнє зниження доз рибавірину склало 26,3±2,1 % від вихідної дози, тривалістю 12,3±1,2 тижня. У 3 хворих (9,3 %) (з генотипом 1) для корекції анемії використовували еритропоетин. Зменшення дози рибавірину або застосування еритропоетину проводили після 12-го тижня терапії при зниженні рівня гемоглобіну нижче 100 г/л. Схема введення еритропоетину була такою: 2000 МО підшкірно один раз на добу №5, потім 2000 МО підшкірно один раз через день до підвищення рівня гемоглобіну на 10 г/л. Надалі еритропоетин відмінявся. При зниженні рівня гемоглобіну до критичного значення дану схему повторювали.

Варто відзначити, що зниження гемоглобіну нижче норми частіше спостерігалось у хворих 1,

ніж у хворих 2 групи (40,6 % проти 19,2 %, p<0,05). Так, рівень гемоглобіну вище 130 г/л відзначено у 9 хворих 2 групи (34,6 %) та у 8 осіб (25,0 %) (p<0,05). Разом з тим, необхідно відзначити, що протягом всього періоду лікування у 2 групі нами не зареєстровано жодного хворого із рівнем гемоглобіну нижче 110 г/л, при тому, що у 1 групі у 10 пацієнтів (31,2 %, p<0,05) діагностована клінічно виражена рибавірин-індукована анемія, що вимагала корекції. Тобто у хворих 1 групи виникали більш глибокі зниження абсолютних значень гемоглобіну.

Отже, на сьогодні у хворих на ХГС, поєднаний із ЦД-2 причиною зниження ефективних доз ПВТ залишаються анемія та ризик вторинних бактеріальних ускладнень.

Висновки. Для зменшення небажаних явищ ПВТ рекомендовано одночасне введення адеметіоніну та УДХК, що достовірно зменшує (p<0,05) частоту і важкість рибавірин-індукованої анемії та дає можливість завершити лікування, а тим самим підвищити його ефективність у хворих із предикторами негативної вірусологічної відповіді.

Перспективи подальших розробок. Для підвищення ефективності лікування хронічного гепатиту С у хворих на ЦД 2 типу необхідна розробка альтернативних схем лікування, що є перспективою наших подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лапшин А.В. Нестандартные ситуации в лечении больных хроническим гепатитом С / А.В. Лапшин, А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 2. — С. 72—77.
2. Маев И.В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение / И.В. Маев, Е.В. Полунина, Т.Е. Полунина // Клиническая медицина. — 2009. — №11. — С.12—17.
3. Мороз Л.В. Особливості перебігу хронічного гепатиту С у нон-респондентів / Л.В. Мороз, О.А. Оліпер, В.М. Дуднік // Гепатологія. — 2009. — №4. — С.37—42.
4. Тактика ведения пациентов с инфекцией вызванной вирусом гепатита С. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (ЕАИП/ EASL) 2015г. Клиническая инфектология и паразитология. — 2015. — № 3 (14). — С. 3—57.
5. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C / J. Fellay, D. Ge [et al.] // Nature. — 2010. — Vol. 464. — P. 405—408.
6. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C / D Lavanchy // Liver Int. — 2009. — Vol. 29. — P. 74—81.
7. Marinho R.T. Hepatitis C, stigma and cure / R.T. Marinho, D.P. Barreira // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19 (40). — P. 6703—6709.
8. Steatohepatitis is associated with diabetes and fibrosis in genotype 1b HCV related chronic liver disease / M. Masarone, V. La Mura, S. Bruno [et al.] // J. Viral. Hepat. — 2007. — Vol. 14. — P. 714—720.

M.A. DERBAK¹, Ya.V. LAZUR²

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Propedeutics to Internal Medicine¹, Department of Hospital Therapy², Uzhhorod

THE ANALYSIS OF PERIPHERAL BLOOD DYNAMICS DURING ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The paper presents the results of examination and treatment of 58 patients with chronic hepatitis C combined with type 2 diabetes mellitus. Patients were divided into two groups: Group 1 (n = 32) – patients, who received antiviral therapy in standard doses. We used the following scheme of antiviral therapy: Peg-IFN α -2a – 180 mg subcutaneously once a week during 48 weeks, ribavirin at a rate of 15 mg / kg / day divided into two intakes during breakfast and dinner (during 48 weeks). After treatment monitoring of patients was carried out for 24 weeks. Group 2 (n = 26) – antiviral therapy + "support" therapy, which consisted in the introduction before the antiviral therapy ademetionin 800 mg intravenously 1 time per day during 10 days followed by oral administration of the same dose during 20 days and ursodeoxycholic acid 15 mg/kg at night during the whole duration of treatment. The intake of ademetionin was repeated at the 4th, 8th and 12th months of antiviral therapy.

As a result of studies was found that the inclusion of ademetionin and ursodeoxycholic acid to standard antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with type 2 diabetes mellitus reduces the frequency and severity of anaemia and leucopenia, allowing to complete a full course of treatment.

Key words: viral hepatitis C, type 2 diabetes mellitus, antiviral therapy, ademetionin, ursodeoxycholic acid

Стаття надійшла до редакції: 11.01.2017 р.